# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Асидуел 20 mg стомашно-устойчиви таблетки

Acidwell 20 mg gastro-resistant tablets

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка стомашно-устойчива таблетка съдържа 20 mg пантопразол *(pantoprazole)(като* пантопразол натриев сескихидрат).

Помощни вещества с известно действие: съдържа 1 микрограм от оцветителя Понсо 4R алуминиев лак (Е 124) на една стомашно-устойчива таблетка.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива таблетка

Жълта, овална, обвита таблетка, приблизително 8,9 х 4,6 mm.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Асидуел е показан за краткосрочно лечение на симптоми на рефлукс (напр. киселини в стомаха, киселинна регургитация) при възрастни.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

Препоръчителната доза е 20 mg пантопразол (една таблетка) на ден.

Може да е необходимо да се приемат таблетките в рамките на 2-3 последователни дни, за да се постигне подобрение на симптомите. След като настъпи пълно облекчаване на симптомите, лечението трябва да се преустанови.

Лечението не трябва да надвишава 4 седмици без консултация с лекар.

Ако не се получи облекчение на симптомите в рамките на 2 седмици на непрекъснато лечение, пациентът трябва да бъде инструктиран да се консултира с лекар.

Специални популации

Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст или при тези с нарушена бъбречна или чернодробна функция.

Педиатрична популация

Асидуел не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст поради

недостатъчно данни за безопасността и ефикасността.

### Начин на приложение

Асидуел не трябва да се дъвче или чупи, и таблетката трябва да се поглъща цяла с малко течност преди хранене.

## 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременното прилагане на пантопразол с HIV протеазни инхибитори, при които абсорбцията зависи от нивото на киселинност на вътрестомашното pH, като атазанавир, нелфинавир, не се препоръчва поради значителното намаляване на тяхната бионаличност (вж. точка 4.5).

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се консултират с лекар, ако:

* имат непреднамерена загуба на тегло, анемия, стомашно-чревно кървене, дисфагия, продължително повръщане или повръщане с кръв, тъй като това може да облекчи симптомите и да забави диагностицирането на тежко състояние. При тези случаи трябва да бъде изключено злокачествено заболяване.
* са имали предшестваща стомашна язва или стомашно-чревна операция.
* са на продължително симптоматично лечение за нарушено храносмилане или киселини в стомаха за 4 седмици или повече.
* имат жълтеница, чернодробно увреждане или чернодробно заболяване.
* имат други сериозни заболявания, засягащи общото здравословно състояние.
* са на възраст над 55 години с нови или наскоро променени симптоми.

Пациенти, с продължителни повтарящи се симптоми на нарушено храносмилане или киселини в стомаха, трябва да посещават редовно своя лекар. Особено пациенти над 55 годишна възраст, приемащи ежедневно лекарства без лекарско предписание, против нарушено храносмилане или киселини в стомаха, трябва да информират техния лекар или фармацевт.

Пациентите не трябва да приемат едновременно други инхибитори на протонната помпа или Н2 антагонисти.

Пациентите трябва да се консултират със своя лекар преди да приемат този лекарствен продукт, ако трябва да проведат ендоскопия или уреен тест на дъха.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че таблетките не са предназначени за осигуряване на незабавно облекчение. Пациентите може да започнат да чувстват облекчение на симптомите приблизително един ден след започване на лечение с пантопразол, като може да бъде необходимо да приемат продукта 7 дни, за постигане на пълно повлияване на киселините в стомаха. Пациентите не трябва да приемат пантопразол като профилактичен лекарствен продукт.

*Бактериални стомашно-чревни инфекции*

Понижената стомашна киселинност, поради различни причини, включително прием на инхибитори на протонната помпа, повишава броя на бактериите, присъстващи нормално в стомашно- чревния тракт. Лечението с продукти, намаляващи киселинността в стомаха водят до леко повишаване на риска от стомашно-чревни инфекции със *Salmonella, Campylobacter, или Clostridium* *difficile.*

*Подостър кожен лупус еритематозус (ПКЛЕ)*

Инхибиторите на протонната помпа се свързват с много редки случаи на ПКЛЕ. Ако се появят лезии, особено на части от кожата, излагани на слънце и ако те са придружени със ставна болка, пациентът трябва да потърси медицинска помощ незабавно и лекуващия лекар може да предприеме спиране на Асидуел. ПКЛЕ, настъпил след предходно лечение с инхибитор на протонната помпа, може да увеличи риска от повторна проява при употреба на други инхибитори на протонната помпа.

*Повлияване на лабораторните резултати*

Повишеното ниво на хромогранин A (CgA) може да повлияе на изследванията за невроендокринни тумори. За да се избегне това взаимодействие, лечението с Асидуел трябва да се спре временно най- малко за 5 дни преди определянето на CgA (вж. точка 5.1). Ако нивата на CgA и гастрина не са се възстановили в референтните си граници след началното определяне, измерването трябва да бъде повторено 14 дни след спиране на лечението с инхибитор на протонната помпа.

Този лекарствен продукт е предназначен само за краткосрочна употреба (до 4 седмици) (вж. точка 4.2). Пациентите трябва да бъдат предупредени за допълнителни рискове от продължителната употреба на лекарствените продукти, както и да бъде подчертана необходимостта от рецепта и редовно наблюдение.

Следните допълнителни рискове е добре да се имат предвид при дългосрочна употреба:

*Влияние въру абсорбцията на витамин В12*

Пантопразол, както всички лекарства блокиращи киселинната секреция, може да намали абсорбцията на витамин В12 (цианкобаламин) поради хипо- или ахлорхидрия. Това трябва да бъде взето под внимание при пациенти с намалени телесни запаси или при наличие на рискови фактори за намалена абсорбция на витамин В12 при продължителна терапия, или ако са наблюдавани съответните клинични симптоми.

*Фрактура на кости*

Инхибиторите на протонната помпа, особено ако се използват във високи дози продължително време (над 1 година), могат слабо да повишат риска от фрактура на бедрото, китката и гръбначния стълб, предимно при хора в старческа възраст или при наличие на други известни рискови фактори. Обсервационни проучвания показват, че инхибиторите на протонната помпа могат да повишат общия риск от фрактури с 10-40%. Част от това повишаване може да се дължи на други рискови фактори. Пациентите, рискови за остеопороза, трябва да получат грижи според съвременните клинични насоки, както и адекватен прием на витамин D и калций.

*Хипомагнезиемия*

При пациенти, лекувани с инхибитори на протонната помпа (ИПП), като пантопразол в продължение на най-малко три месеца, а в повечето случаи и на една година, има съобщения за тежка хипомагнезиемия. Сериозни прояви на хипомагнезиемия като умора, тетания, делириум, конвулсии, замаяност и камерна аритмия могат да се проявят, но те могат да започнат незабелязано и да бъдат пренебрегнати. При повечето засегнати пациенти хипомагнезиемията преминава след прием на магнезиеви добавки и прекратяване на лечението с ИПП.

При пациенти, които се очаква да бъдат на продължителна терапия или които приемат ИПП с дигоксин или лекарствени продукти, които могат да доведат до хипомагнезиемия (напр. диуретици), е необходимо медицинските специалисти да вземат под внимание измерването на магнезиевите нива преди започване на лечението с ИПП, както и периодично по време на терапията.

Този лекарствен продукт съдържа оцветителя Понсо 4R алуминиев лак (Е 124), които може да причини алергични реакции.

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Асидуел може да редуцира абсорбцията на активни вещества, чиято бионаличност зависи от нивото на pH в стомаха (напр. кетоконазол).

HIV протеазни инхибитори:

Едновременното прилагане на пантопразол с HIV протеазни инхибитори, при които абсорбцията зависи от нивото на киселинност на вътрестомашното pH, като атазанавир, нелфинавир, е противопоказано поради значителното намаляване на тяхната бионаличност (вж. точка 4.3).

Въпреки, че при клиничните фармакокинетични проучвания, при едновременно прилагане с фенпрокумон и варфарин, не са наблюдавани взаимодействия, при някои отделни случаи са докладвани промени в International Normalised Ratio (INR) при съпътстващо лечение в пост- маркетинговия период. Поради това при пациенти, лекувани с кумаринови антикоагуланти (напр. фенпрокумон или варфарин), се препоръчва проследяване на протромбиновото време/INR след началото и края на приема, както и по време на нередовно приемане на пантопразол.

Метотрексат

Докладвано е, че едновременната употреба на високи дози метотрексат (напр. 300 mg) и инхибитори на протонната помпа води до повишаване на нивата на метотрексат при някои пациенти. Затова в случаите, когато се прилагат високи дози метотрексат, например при рак или псориазис, може да се има предвид временно преустановяване на лечението с пантопразол.

Пантопразол се метаболизира в черния дроб посредством цитохром Р450 ензимната система. Проучвания на взаимодействието с карбамазепин, кафеин, диазепам, диклофенак, дигоксин, еганол, глибенкламид, метопролол, напроксен, нифедипин, фенитоин, пироксикам, теофилин и перорални контрацептиви, съдържащи левоноргестрел и етинил естрадиол, не са показали клинично значими резултати. Все пак, не може да се изключи взаимодействие на пантопразол и други вещества, които се метаболизират от същата ензимна система.

Няма взаимодействия със едновременно приети антиацидни средства.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на пантопразол при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност. Предклиничните проучвания не са открили нарушен фертилитет или тератогенни ефекти (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Този лекарствен продукт не трябва да се използва по време на бременност.

### Кърмене

Установено е наличието на пантопразол/метаболити в кърмата. Ефектът на пантопразол при новородени/кърмачета е неизвестен. Този лекарствен продукт не трябва да се прилага в периода на кърмене.

### Фертилитет

Няма данни за засягане на фертилностга след прилагане на пантопразол по време на проучвания при животни (виж т.5.3).

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Асидуел не оказва влияние или има само пренебрежим ефект върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак, нежелани лекарствени реакции, като замайване или зрителни нарушения могат да се появят (вж. точка 4.8). При такова повлияване, пациентите не трябва да шофират или работят с машини.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Приблизително при 5% от пациентите може да се очаква да получат нежелани лекарствени реакции. Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции са диария и главоболие, настъпващи при приблизително 1% от пациентите.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са докладвани при приложението на пантопразол.

В следващата таблица, нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по честота съгласно MedDRA конвенция:

Много чести (≥1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1000 до <1/100); редки

(≥1/10 000 до <1/1000); много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Нежелани лекарствени реакции при приложението на пантопразол при клинични проучвания и пост-маркетингово наблюдение

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Честота/ Органно- системен клас** | **Чести** | **Нечести** | **Редки** | **Много редки** | **С неизвестна честота** |
| Нарушения на  кръвта и лимфна система |  |  | Агранулоцито- за | Тромбоци- топения; Левкопения; Панцитопения |  |
| Нарушения на имунната система |  |  | Свръхчувстви­телност (вкл. анафилактични реакции и анафилактичен шок) |  |  |
| Нарушения на метаболизма и храненето |  |  | Хиперлипидем ии и повишаване на липидите (триглицериди, холестерол); Промени в теглото |  | Хипонатрие- мия;  Хипомагнези- емия, Хипокалци- емия1 |
| Психични нарушения |  | Нарушения на съня | Депресия (и всички агравации) | Дезориентация (и всички агравации) | Халюцинации;  Объркване (по-  спцеиално при  пациенти с  предиспозиция  както и  влошаване на  съществуващи  симптоми) |
| Нарушения на нервната система |  | Главоболие;  Замайване | Вкусови нарушения |  | Парестезия |
| Нарушения на очите |  |  | Нарушения в зрението/замъгл ено виждане |  |  |
| Стомашно- чревни нарушения | Полипи на дъното (фундуса) на стомаха (доброка­чествени) | Диария; Гадене/ повръщане; Раздуване на корема; Запек;  Сухота в устата;  Коремни болки и дискомфорт |  |  |  |
| Хепатобилиа рни нарушения |  | Повишаване на Чернодробни­те ензими (транс- аминази, *у-* GT) | Повишаване на билирубина |  | Хепатоцелу- ларни увреждания; Жълтеница; Хепатоцелу- ларна недостатъчност |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан |  | Кожен обрив/ екзантем/ обриви; Сърбеж | Уртикария; Ангиоедем |  | Синдром на Stevens- Johnson;  Синдром на Lyell; Еритема мултиформе; Фоточувстви- телност Подостьр кожен лупус еритематодес (вж. точка 4.4). |
| Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителна та тъкан |  | Фрактура на бедрото, китката и гръбначния стълб (вж. точка 4.4) | Артралгия;  Миалгия |  |  |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища |  |  |  |  | Интерстициален  нефрит |
| Нарушения на възпроизводи телната система и гърдата |  |  | Гинекомастия |  |  |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение |  | Астения, умора, и неразположе­ние | Повишаване на телесната температура;  Периферни отоци |  |  |

1Хипокалциемия във връзка с хипомагнезиемия

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9. Предозиране

Не са известни симптоми на предозиране при човека.

Системната експозиция с дози над 240 mg, приложени интравенозно, в течение на 2 минути са били понесени добре.

Тъй като пантопразол се свързва в голяма степен с протеините, той не се диализира лесно.

При случай на предозиране, с клинични данни за интоксикация, не може да се дадат специфични препоръки извън симптоматично и поддържащо лечение.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за нарушения обусловени от нарушена киселинност, лекарства за пептична язва и гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ), Инхибитори на протонната помпа, АТС код: А02ВС02

Механизъм на действие

Пантопразол е субституиран бензимидазол, който инхибира секрецията на солна киселина в стомаха чрез специфична блокада на протонната помпа на париеталните клетки.

Пантопразол се конвертира в неговата активна форма, цикличен сулфенамид, в киселата среда на париеталните клетки, където инхибира Н+, К+ АТФаза ензимите, т. е. финалния стадий от продукцията на солна киселина в стомаха.

Инхибирането е дозозависимо и засяга както базалната, така и стимулираната киселинна секреция. При повечето пациенти премахването на симптомите на рефлукса се постига за 1 седмица.

Пантопразол редуцира киселинността в стомаха и по този начин повишава нивото на гастрина, пропорционално на редукцията на киселинността. Повишаването на нивото на гастрина е обратимо. Тъй като пантопразол се свързва с ензимите дистално от рецепторното ниво, той може да инхибира секрецията на солна киселина, независимо от стимулирането и от други субстанции (ацетилхолин, хистамин, гастрин). Ефектът е същият, независимо дали активното вещество се прилага перорално или интравенозно.

Фармакодинамични ефекти

Нивата на гастрина на гладно се повишават от пантопразол. При краткосрочен прием при повечето случаи те не надхвърлят горната граница на нормата. При продължително лечение, нивата на гастрина се удвояват при повечето случаи. Ексцесивно нарастване настъпва само при отделни случаи. Като резултат, при продължително лечение при малка част от случаите, се наблюдава, леко до средно повишаване броя на специфичните ендокринни (ECL) клетки в стомаха (обикновенна до аденоматоидна хиперплазия). Все пак, съгласно проучванията проведени до момента, формирането на канцероидни прекурсори (атипична хиперплазия) или стомашни канцероиди, каквито са били открити при опитите с животни (вж. точка 5.3), не са наблюдавани при хора.

По време на лечение с антисекреторни лекарствени продукти гастрина в серума се повишава в отговор на понижената киселинна секреция. В резултат на намалената стомашна киселинност се повишава и нивото на CgA, Повишеното ниво на CgA може да повлияе на изследванията за невроендокринни тумори.

Наличните публикувани данни показват, че прилагането на инхибитори на протонната помпа трябва да се преустанови между 5 дни и 2 седмици преди измерване на CgA. Това се прави с цел нивата на CgA, които могат да са лъжливо повишени след лечение с ИПП, да се възстановят до референтните си граници.

Клинична ефикасност

При ретроспективен анализ на 17 проучвания при 5960 пациенти с гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ) лекувани с 20 mg пантопразол като монотерапия, симптомите асоциирани с киселинния рефлукс, напр. киселини в стомаха и кисели оригвания, са били оценени съгласно стандартизираната методология. Проучванията са селектирани да имат най-малко един симптом на киселинния рефлукс, проследяван 2 седмици. Диагнозата на ГЕРБ при тези проучвания се е базирала на ендоскопска оценка, с изключение на едно проучване, при което, включването на пациентите се е базирало само на оценка на симптомите.

При тези проучвания, процентът на пациентите, получили пълно облекчаване на киселините в стомаха след 7 дни е бил между 54,0% и 80,6% при групата лекувана с пантопразол. След 14 до 28 дни, пълно облекчаване на киселините в стомаха е постигнато при 62,9% до 88,6% и 68,1% до 92,3% от пациентите, респективно.

За пълно облекчаване на киселинните оригвания са наблюдавани резултати, подобни на тези, при киселините в стомаха. След 7 дни, процентът на пациентите, получили пълно облекчаване на киселинните оригвания е бил между 61,5% и 84,4%, след 14 дни между 67,7% и 90,4%, и след 28 дни между 75,2% и 94,5%, респективно.

Пантопразол е показал по-добри резултати от плацебо и Н2 рецепторните антагонисти и не по-малка ефективност от другите инхибитори на протонната помпа. Честотата на облекчаване на симптомите в голяма степен е била независима от стадия на ГЕРБ.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката не варира след еднократно или повторно прилагане. В дозовия интервал от 10 до 80 mg плазмената кинетика на пантопразол е линеарна след перорално или интравенозно приложение.

### Абсорбция

Пантопразол напълно и бързо се резорбира след перорално приложение. Абсолютната бионаличност от таблетната форма е около 77 %. Обичайно, около 2,0 h - 2,5 h след приложението (tmax) на еднократна перорална доза 20 mg, се достига максимална серумна концентрация (Cmax) около 1-1,5 μg/ml, и тези нива остават постоянни, след многократно прилагане. Едновременният прием на храна не повлиява бионаличността (AUC или Cmax), но повишава вариабилността на lag фазата (tlag)

### Разпределение

Обемът на разпределение е около 0,15 1/kg и свързването със серумните протеини е около 98%.

### Биотрансформация

Пантопразол се метаболизира почти изцяло от черния дроб.

### Елиминиране

Клирънсът е около 0,1 1/h/kg, и терминалният полуживот (t1/2) около 1 h. Има няколко случая на субекти със забавено елиминиране. Поради специфичното свързване на пантопразол с протонната помпа в париеталните клетки, елиминационният полуживот не корелира с много по-дългата продължителност на действие (инхибиране на киселинната секреция).

Бъбречното елиминиране представлява основният път за екскреция (около 80%) за метаболитите на пантопразол; останалата част се екскретира с фецеса. Основният метаболит *в* серума *и урината е* десметилпангопразол, който е сулфатно конюгиран. Полуживотът на основния метаболит (около 1,5 h) не е много по-дълъг от този на пантопразол.

### Специални популации

*Бъбречно увреждане*

Не се препоръчва намаляване на дозата, когато пантопразол се прилага при пациенти с нарушена бъбречна функция (включително пациенти на диализа, която отстранява само незначителни количества пантопразол). Както при здрави индивиди елиминационният полуживот на пантопразол е кратък. Независимо, че основният метаболит има по-дълъг полуживот (2-3 h), екскрецията е все така бърза, и поради това не настъпва акумулация.

*Чернодробно увреждане*

След прилагане на пантопразол на пациенти, с чернодробно увреждане (А, В и С клас по Child- Pugh), полуживотът се удължава до между 3 и 7 h, а стойностите на AUC се увеличават с коефициент от 3-6, докато Сmax се повишава само незначително с коефициент 1,3, в сравнение със здрави индивиди.

*Старческа възраст*

Лекото повишение на AUC и Сmax при доброволци в старческа възраст, в сравнение с по-млади индивиди, не е било клинично значимо.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни, базирани на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност, не показват особен риск за хората.

При 2-годишно проучване за канцерогенеза при плъхове са били открити невроендокринни неоплазми. В допълнение, сквамозно-клетъчни папиломи са били открити в предстомаха на плъхове при едно проучване. Механизмът, водещ до формиране на стомашни карциноиди от субституираните бензимидазоли е бил внимателно проучен и е достигнато до извода, че това е вторична реакция на силно повишените серумни нива *на* гастрина, настъпващи при плъхове по време на хронично лечение с високи дози.

При 2-годишни проучвания върху гризачи е установен увеличен брой на чернодробни тумори при плъхове (само при едно проучване при плъхове) и женски мишки, което е интерпретирано като следствие на високата степен на метаболизъм на пантопразол в черния дроб.

Слабо увеличение на честотата на неопластичните измененния на щитовидната жлеза е установено при групата плъхове, третирани с най-висока доза (200 mg/kg) при едно 2-годишно проучване.

Наличието на тези новообразувания е свързано с предизвиканите от пантопразол промени в катаболизма на тироксина в черния дроб на плъха. Тъй като при човека дозата е ниска не се очакват нежелани реакции от страна на щитовидната жлеза.

При проучвания при животни (плъхове) 5 mg/kg. е било налюдаваното NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) (ниво, при което не се наблюдават нежелани лекарствени реакции) по отношение на ембриотоксичност. Проведените изследвания не откриват доказателства за увреждане на фертилитета или тератогенни ефекти.

Проникването през плацентата е проучено при плъхове и е установено, че се увеличава с напредване на бременността. В резултат на това, концентрацията на пантопразол в плода се увеличава непосредствено преди раждането.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.

Verovskova 57, 1000 Ljubljana,

Словения

# 8.НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег.№: 20110086

# 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 31.01.2011

Подновяване на РУ: 03.06.2015

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2018